

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
19 février 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/014928 A3(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :C07H 15/18, C07F 7/18, C07K 9/00, A61K  
31/70, 31/35, A61P 35/00, 31/12, 3/08

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002330

(22) Date de dépôt international : 23 juillet 2003 (23.07.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

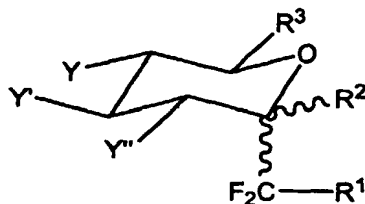
02/09627 25 juillet 2002 (25.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : INSTI-  
TUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE  
ROUEN (INSA) [FR/FR]; Place Emile Blondel - B.P.8,  
F-76130 Mont Saint Aignan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : QUIRION,  
Jean-Charles [FR/FR]; 194 rue de Monfort, 27130  
Bourg-Achard (FR). PANNECOUCKE, Xavier [FR/FR];  
32 rue du Vallon, 76150 Maromme (FR). D'HOOGHE  
François [FR/FR]; 14 rue Jacques Boutrolles, apparte-  
ment 139, 76130 Mont Saint Aignan (FR). MARCOTTE,Stéphane [FR/FR]; 218 route d'Argueil, 76750 Buchy  
(FR). CASTELOT - DELIENCOURT - GODEFROY,  
Géraldine [FR/FR]; 22 rue Eugène Renault, 94700  
Maisons Alfort (FR). JUBAULT, Philippe [FR/FR]; 89,  
allée de la Mare Sangsue, F-76160 Preaux (FR). GOUGE,  
Vanessa [FR/FR]; 2, rue Amédée Méreaux, F-76000  
Rouen (FR).(74) Mandataire : DE SAINT PALAIS, Arnaud; Cabinet  
Moutard, 35, rue de la paroisse, F-78000 Versailles (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL DIFLUORINATED GEM COMPOUNDS, PREPARATION METHODS THEREOF AND APPLICATIONS  
OF SAME(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICA-  
TIONS

(I)

(57) Abstract: The invention relates to a difluorinated gem compound having  
formula (I) wherein R<sup>1</sup> is a group comprising an alkyl chain that is substituted  
by at least one amine, amide or acid function, R<sup>2</sup> is a hydrogen atom H or  
a free or protected alcohol function, R<sup>3</sup> is group H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-OGP  
wherein GP is a protecting group such as an alkyl, benzyl (Bn), trimethylsi-  
lyl (TMS), tert-butyldimethylsilyl (TBDMS), tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS),  
acetate (Ac) group, etc. and Y, Y', Y'' are independent groups wherein Y, Y',  
Y'' = H, OR, N<sub>3</sub>, NR'R'', SR', etc. with R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS,etc., R', R'' = H, alkyl, allyl, Bn, tosylate (Ts), C(=O)-alkyl, C(=O)-Bn, etc., R' = H, alkyl, Ac. The invention applies in particular  
to the use of said compound for the preparation of antitumoral, antiviral, hypoglycaemic and anti-inflammatory medicaments and  
compounds for immunology and cosmetology or glycopeptide analogues of antifreeze molecules.(57) Abrégé : Le produit selon l'invention concerne un composé gem difluoré de formule (I) où R<sub>1</sub> est un groupement comportant  
une chaîne alkyle substituée par au moins une fonction amine, amide ou acide, R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène H ou une fonction  
alcool libre ou protégée, R<sub>3</sub> est un groupement H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>-OGP où GP est un groupe protecteur tel qu'un groupe alkyle,  
benzyle (Bn), triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-butyldiphénylsilyle (TBDPS), acétate (Ac)...., Y, Y',  
Y'' sont des groupes indépendants où Y, Y', Y'' = H, OR, N<sub>3</sub>, NR'R'', SR'... avec R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS...., R', R''  
= H, alkyl, allyl, Bn, tosylate (Ts), C(=O)-alkyl, C(=O)-Bn...., R'' = H, alkyl, Ac. Elle s'applique notamment à l'utilisation dudit  
composé pour la préparation de médicaments antitumoraux, antiviraux, hypoglycémisants, anti-inflammatoires et de composés pour  
l'immunologie, pour la cosmétologie, ou encore d'analogues glycopeptidiques de molécules antigél.



**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

- *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

**Publiée :**

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**(88) Date de publication du rapport de recherche**

**internationale:**

1 avril 2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP03/02330

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H15/18 C07F7/18 C07K9/00 A61K31/70 A61K31/35  
 A61P35/00 A61P31/12 A61P3/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H C07F C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MARCOTTE, S. ET AL: "Synthesis of new.alpha.- and.beta.-gem-difluoromethylene C-glycosides i the galactose and glucose series"            TETRAHEDRON LETTERS (2001), 42(34), 5879-5882,            XP004295947            page 5879: formules 1 et 2;            page 5879, column 2, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1, 3, 12-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2004

Date of mailing of the international search report

23/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BERBER, HATICE ET AL: "Part 12: Mixed organofluorine - organosilicon chemistry. Reactions of difluoroenoxysilanes with glycosyl donors: synthesis of difluoro-C-glycosides and difluoro-C-disaccharides" CHEMISTRY--A EUROPEAN JOURNAL (2001), 7(4), 903-909, XP002237146 page 905: composé 9; Scheme 1: produits; Scheme 3: produits; composés 6,10a,10b,10c ---	1,4, 10-19
A	WO 99 24449 A (COUSINS RICHARD PETER CHARLES ;COX BRIAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB) 20 May 1999 (1999-05-20) revendication 3; page 25, lignes 25-26; page 26, lignes 12-17; page 26, lignes 33-34; page 30, lignes 4-5; page 32, lignes 28-29; page 7, ligne 13 - page 10, ligne 20 ---	1,4, 10-19
A	WO 94 03480 A (ROBINSON RALPH PELTON ;PFIZER (US)) 17 February 1994 (1994-02-17) page 4, lignes 5-20 ---	1,4, 10-19
A	EP 0 354 323 A (AMERICAN CYANAMID CO) 14 February 1990 (1990-02-14) pages 22-23: composés 64-71; page 26: composés 81-84; page 3: lignes 1-5; revendications 8-12 ---	1,4, 10-19
A	WO 01 27099 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 19 April 2001 (2001-04-19) page 12, lignes 13-14; page 13, lignes 2-4; revendication 26 -----	1,4, 10-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02330

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924449	A	20-05-1999	AU 2048399 A	31-05-1999
			BR 9813976 A	26-09-2000
			CA 2309200 A1	20-05-1999
			CN 1285843 T	28-02-2001
			EE 200000285 A	15-08-2001
			WO 9924449 A2	20-05-1999
			EP 1030857 A2	30-08-2000
			HR 20000275 A1	31-12-2000
			HU 0004082 A2	28-04-2001
			JP 2001522857 T	20-11-2001
			NO 20002361 A	05-07-2000
			PL 340921 A1	12-03-2001
			SK 6722000 A3	18-01-2001
			TR 200002131 T2	22-01-2001
			US 6455510 B1	24-09-2002
			ZA 9810125 A	05-05-2000
WO 9403480	A	17-02-1994	AT 167872 T	15-07-1998
			CA 2139854 A1	17-02-1994
			DE 69319432 D1	06-08-1998
			DE 69319432 T2	29-10-1998
			DK 654041 T3	26-10-1998
			EP 0654041 A1	24-05-1995
			ES 2117133 T3	01-08-1998
			FI 933424 A	01-02-1994
			JP 7504686 T	25-05-1995
			JP 2602181 B2	23-04-1997
			WO 9403480 A1	17-02-1994
			US 5739279 A	14-04-1998
EP 0354323	A	14-02-1990	EP 0354323 A2	14-02-1990
			JP 2124896 A	14-05-1990
			US 4968790 A	06-11-1990
WO 0127099	A	19-04-2001	AU 7685600 A	23-04-2001
			BR 0014869 A	25-06-2002
			CA 2385732 A1	19-04-2001
			CN 1379769 T	13-11-2002
			CZ 20021037 A3	11-09-2002
			EP 1220849 A2	10-07-2002
			HU 0203746 A2	28-03-2003
			WO 0127099 A2	19-04-2001
			JP 2003511445 T	25-03-2003
			NO 20021736 A	12-04-2002
			TR 200201032 T2	21-08-2002
			US 6583174 B1	24-06-2003
			ZA 200202312 A	14-10-2002

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02330

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07H15/18 C07F7/18 C07K9/00 A61K31/70 A61K31/35  
A61P35/00 A61P31/12 A61P3/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07H C07F C07K A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MARCOTTE, S. ET AL: "Synthesis of new.alpha.- and.beta.-gem-difluoromethylene C-glycosides in the galactose and glucose series" TETRAHEDRON LETTERS (2001), 42(34), 5879-5882, XP004295947 page 5879: formules 1 et 2; page 5879, colonne 2, alinéa 1 --- -/--	1, 3, 12-19



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fitz, W

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BERBER, HATICE ET AL: "Part 12: Mixed organofluorine - organosilicon chemistry. Reactions of difluoroenoxysilanes with glycosyl donors: synthesis of difluoro-C-glycosides and difluoro-C-disaccharides" CHEMISTRY--A EUROPEAN JOURNAL (2001), 7(4), 903-909, XP002237146 page 905: composé 9; Scheme 1: produits; Scheme 3: produits; composés 6, 10a, 10b, 10c ---	1,4, 10-19
A	WO 99 24449 A (COUSINS RICHARD PETER CHARLES ; COX BRIAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB) 20 mai 1999 (1999-05-20) revendication 3; page 25, lignes 25-26; page 26, lignes 12-17; page 26, lignes 33-34; page 30, lignes 4-5; page 32, lignes 28-29; page 7, ligne 13 - page 10, ligne 20 ---	1,4, 10-19
A	WO 94 03480 A (ROBINSON RALPH PELTON ; PFIZER (US)) 17 février 1994 (1994-02-17) page 4, lignes 5-20 ---	1,4, 10-19
A	EP 0 354 323 A (AMERICAN CYANAMID CO) 14 février 1990 (1990-02-14) pages 22-23: composés 64-71; page 26: composés 81-84; page 3: lignes 1-5; revendications 8-12 ---	1,4, 10-19
A	WO 01 27099 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 19 avril 2001 (2001-04-19) page 12, lignes 13-14; page 13, lignes 2-4; revendication 26 -----	1,4, 10-19

# RAPPORT DE RECHERCHES INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02330

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9924449	A	20-05-1999	AU 2048399 A	31-05-1999
			BR 9813976 A	26-09-2000
			CA 2309200 A1	20-05-1999
			CN 1285843 T	28-02-2001
			EE 200000285 A	15-08-2001
			WO 9924449 A2	20-05-1999
			EP 1030857 A2	30-08-2000
			HR 20000275 A1	31-12-2000
			HU 0004082 A2	28-04-2001
			JP 2001522857 T	20-11-2001
			NO 20002361 A	05-07-2000
			PL 340921 A1	12-03-2001
			SK 6722000 A3	18-01-2001
			TR 200002131 T2	22-01-2001
			US 6455510 B1	24-09-2002
			ZA 9810125 A	05-05-2000
WO 9403480	A	17-02-1994	AT 167872 T	15-07-1998
			CA 2139854 A1	17-02-1994
			DE 69319432 D1	06-08-1998
			DE 69319432 T2	29-10-1998
			DK 654041 T3	26-10-1998
			EP 0654041 A1	24-05-1995
			ES 2117133 T3	01-08-1998
			FI 933424 A	01-02-1994
			JP 7504686 T	25-05-1995
			JP 2602181 B2	23-04-1997
			WO 9403480 A1	17-02-1994
			US 5739279 A	14-04-1998
EP 0354323	A	14-02-1990	EP 0354323 A2	14-02-1990
			JP 2124896 A	14-05-1990
			US 4968790 A	06-11-1990
WO 0127099	A	19-04-2001	AU 7685600 A	23-04-2001
			BR 0014869 A	25-06-2002
			CA 2385732 A1	19-04-2001
			CN 1379769 T	13-11-2002
			CZ 20021037 A3	11-09-2002
			EP 1220849 A2	10-07-2002
			HU 0203746 A2	28-03-2003
			WO 0127099 A2	19-04-2001
			JP 2003511445 T	25-03-2003
			NO 20021736 A	12-04-2002
			TR 200201032 T2	21-08-2002
			US 6583174 B1	24-06-2003
			ZA 200202312 A	14-10-2002